FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1959

THÈSE

N° 809

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roland BAYLE

Né le 11 Mai 1931, à Fès (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 195

A PROPOS D'UN CAS DE CIRRHOSE HEPATIQUE REVELATEUR D'UNE MUCOVISCIDOSE

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959 N°

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

BAYLE Roland

né le 11 mai 1931 à FES -Maroc-

Présentée et soutenue publiquement le.....1959

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A PROPOS D'UN CAS DE CIRRHOSE HEPATIQUE REVELATEUR D'UNE MUCOVISCIDOSE

Président : Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

PARIS 1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN .. .. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR .. .. .. Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie (*chaire à titre personnel*)		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpétrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SOULIÉ (P.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

	MM.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	Petit-Dutaillis (D.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	Lacomme (M.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	N...
Cliniques obstétricales — Tarnier	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	Michaux (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	Fey (B.)
Electrophysiologie médicale (*chaire à titre personnel*)	Djourno (A.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	Verne (J.)
Hygiène des collectivités (*chaire à titre personnel*)	Deparis (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lenègre (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (*chaire à titre personnel*)	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	Garcin (R.)
Pharmacologie et matière médicale	Cheymol (J.)
Physiologie	Binet (L.)
Physiologie (*chaire à titre personnel*)	Bargeton (D.)
Physique médicale	Dognon (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Patel (J.)
Thérapeutique	Brouet (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C.) Couinaud (C.) Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Mlle P.) *pr. s. ch.* Busser (F.) Gouygou (Ch.) Orcel (L.) Paillas (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie	Névot (A.) *pr. s. ch.* Barbier (P.) Christol (D.) Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) *pr. s. ch.* Polonovski (J.) *m. conf.* Schapira (G.) *m. conf.*

	MM.
Biologie médicale	Bourlière (F.) *m. conf.*
Carcinologie	Denoix (P.) Mathe (G.)
Dermato-Syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) *pr. s. ch.* Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) *pr. s. ch.* Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) *pr. s. ch.* Hadengue (A.) Fournier (E.) Gueniot (M.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neuro-chirurgie	David (M.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Brumpt (L.C.) *pr. s. ch.* Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.-P.) Cauchoix (J.) Chatelin (C.-L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.) Laurence (G.) *agr. per* Lortat-Jacob (J.-L.) Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)

	MM.
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Lœper (J.) Maurice (J.) Plas (F.) Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (Y.) Bricaire (H.) Brissaud (H.) Brocard (H.) Buge (A.) Castaigne (P.) *m. conf.* Catinat (J.) Contamin (F.) Coury (C.) Frezal (J.) Housset (E.) Laroche (Cl.) Lesobre (R.) Macrez (C.) Nick (J.) Pequignot (H.) *m. conf.* Royer (P.) Wolfromm (R.)
Pédiatrie-Puériculture	Joseph (R.) Mande (R.) Mozziconacci (P.) Polonovski (C.) Rossier (A)
Pharmacologie	Levy (Mlle J.) *pr. s. ch.* Boissier (J.) Lechat (P.)
Physiologie	Parrot (J.) *pr. s. ch.* Dejours (P.)
Physique médicale	Gougerot (L.) *m. conf.*
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
Psychiatrie	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Duché (D.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernéa (P.) Chaput (Mme A.) *m. conf. agr.* Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.)
Urologie	Quenu (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	HAGUENEAU (J.) *pr. s. ch.* BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	DE SÈZE (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) *prof. sans chaire*
Biochimie médicale	ETTORI (J.) *prof. à titre personnel*
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) *prof. sans chaire*

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

qui sont tout pour mois
Je dédie cette thèse.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547114_0002

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale à la
Faculté de Médecine de PARIS
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

en remerciement du très grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R.COFFIN

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS
Ancien chef de clinique à la Faculté de
Médecine des Hôpitaux de REIMS
et de l'American Memorial Hospital

qui nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son service et qui a bien voulu inspirer et guider ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL DE REIMS

Monsieur le Professeur L. VILDE

Monsieur le Professeur A.JACQUINET

Monsieur le Professeur R.TRAMUSET

Monsieur le Docteur R. CALLAY

Monsieur le Docteur R. LEVY

A la mémoire de

Monsieur le Docteur J.LEVY-SOUPPLET

en remerciement de leur enseignement.

A PROPOS D'UN CAS DE CIRRHOSE HEPATIQUE REVELATEUR D'UNE MUCOVISCIDOSE

INTRODUCTION

"Il faut en quelque manière, honorer, considérer les difficultés qui se présentent.

Une difficulté est une lumière".

Cette mauvaise pensée (ou autre) de Valéry semble s'appliquer à merveille à la maladie qui nous intéresse ici, la maladie fibrokystique du pancréas.

Depuis qu'à la suite des travaux de LANDSTEINER (1905) et PASSINI (1919), D.ANDERSEN, en 1930, a isolé du syndrome coeliaque une maladie qu'elle nomma maladie fibrokystique du pancréas, et attribua à une déficience pancréatique exocrine, la découverte d'autres lésions fait chaque fois reconsidérer le problème de la pathogénie et aboutit à des théories successives, de plus en plus proches, peut-être, de la vérité.

La connaissance de lésions pulmonaires associées (FANCONI 1930) puis de lésions hépatiques spécifiques (D.ANDERSEN 1938), montra l'insuffisance de la première théorie pathogénique. La constatation de lésions similaires dans les divers organes atteints, lésions dont l'origine semblait être un épaississement du mucus dans les glandes à secrétion muqueuse, dû au défaut d'une mucidase hypothétique (FARBER), fit proposer la nouvelle appellation de mucose par BODIAN, de mucoviscidose par WOHLBACH, ou encore de dysporie entéro-broncho-pancréatique par GLANZMANN.

Mais là encore, la vérité semblait n'être que provisoire, car on s'expliquait mal que la glande atteinte le plus souvent et de la manière la plus caractéristique, le pancréas, soit justement une glande plus séreuse que muqueuse.

La théorie muqueuse de la maladie parut complètement dépassée lorsqu'en 1953, DARLING di SANT'AGNESE PERERA et SHEA découvrirent une anomalie sudorale constante.

Cette découverte permit d'affirmer avec plus de certitude l'origine familiale à caractère récessif de la maladie , déjà avancée par D. ANDERSEN et FARBER, et de découvrir des formes latentes de la maladie.

Mais, elle oblige à bouleverser les notions pathogéniques admises, et l'opinion la plus courante actuellement est que la mucoviscidose est due à une anomalie congénitale touchant toutes les glandes à sécrétion externe, ce qui lui vaut d'avoir été récemment rebaptisée par MONNET et SAINT-PIERRE, sous le nom de maladie fibro-kystique des parenchymes glandulaires, et par VELASCO, de dysexocrinie congénitale.

Nous nous garderons de proposer un autre nom. Quoi qu'il en soit, l'origine de cette anomalie congénitale n'est pas encore complètement élucidée, et peut-être celle-ci n'est-elle pas la dernière inconnue.

La mucoviscidose en effet semble une maladie tout à fait générale, et si, ses diverses manifestations, lorsqu'elles sont associées, sont très évocatrices du diagnostic, il existe des formes frustes, respectant le pancréas, comme l'a montré di SANT'AGNESE.

En effet, les formes hépatiques, que nous nous proposons d'étudier ici, sont quelquefois isolées, ou tout au moins l'atteinte hépatique peut dominer le tableau clinique et être révélatrice de la maladie, comme dans l'observation que nous relatons tout d'abord.

OBSERVATION

L'enfant D...R... est un garçon actuellement âgé de 6 ans.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Il s'agit d'un deuxième enfant, né à terme, sans incident (poids à la naissance : 3.500).

Dans les antécédents familiaux :

- père : bien portant
- mère : bien portante
- une soeur décédée à l'âge de 6 mois, à la suite d'un épisode pulmonaire traînant étiqueté "coqueluche".

On ne nota pas d'antécédents pathologiques durant la première année, hormis la découverte d'un gros foie à l'âge de 10 mois.

A l'âge de 20 mois, apparaît un premier épisode pulmonaire à évolution traînante pendant trois semaines. Ce genre d'accident sera désormais fréquent, se répétant tous les hivers. Le dernier épisode date de l'hiver 1956-1957 et s'étale sur toute l'année 1957 : toux sèche, nocturne, non productive.

Enfin on note que dès l'âge de un an, les selles sont mal moulées, fétides, surtout fréquentes (5 à 6 par jour).

En Février 1958 l'enfant est envoyé par son médecin traitant à Sedan, où s'appuyant sur la constatation d'une glycémie à 0,80, d'une acétonurie et d'une hyperglycémie adrénalinique inexistante, on conclue à une polycorie hépatique.

Nous remercions ici le docteur GRENET, qui a bien voulu nous communiquer cette observation.

En juillet 1958, l'enfant est adressé au docteur COFFIN de Reims. Une ponction-biopsie est demandée, qui révèle : "fragment hépatique normal : ni stéatose, ni surcharge glycogénique, ni sclérose".

Le 25 septembre 1958, apparaissent des crises douloureuses abdominales très violentes, sans irradiation, sans fièvre, qui se renouvellent tous les après-midi pendant cinq jours.

A noter l'absence d'ictère ou d'hémorragies digestives. Pendant la crise, les urines et les selles sont inchangées, les conjonctives sont restée normales.

Il faut signaler que déjà en 1956 était survenue une crise douloureuse semblable, durant trois jour.

Le 17 octobre, 4 jours après tonsillectomie, l'enfant crache pendant 48 heures du sang noirâtre - Vient-il des plaies opératoires ?

Le 19 octobre, apparaît du purpura localisé aux membres inférieurs, ecchymotique aux pieds, pétéchial aux cuisses. Ce purpura qui s'accompagnait d'oedème des chevilles, dure cinq ou six jours, avec poussée fébrile le premier jour.

A ce moment les urines sont foncées, troubles, mais de volume normal.

L'enfant est adressé de nouveau le 13 novembre au docteur COFFIN, qui malgré le résultat de la ponction-biopsie, pense à une cirrhose et décide de l'envoyer à Paris.

Le 19 novembre 1958, l'enfant est adressé au docteur GRENET, vu à la consultation d'Hérold et hospitalisé dans le service du Docteur ROSSIER.

A L'EXAMEN -

On est en présence d'un enfant hypotrophique (104 cm - 16 kg 400) non dyspnéique, non ictérique, sans oedèmes.

L'abodmen est volumineux, une très discrète circulation collatérale est notée.

La palpation de l'hypochondre droit révèle la présence d'un foie qui déborde le rebord costal de trois travers de doigts, foie très dur, à bord inférieur tranchant, à surface bosselée, cloutée, indolore. L'hypertrophie porte uniquement sur le lobe droit.

Une splénomégalie discrète est retrouvée; il n'y a pas d'ascite.Le reste de l'examen est normal.

Les selles sont toujours abondantes, fréquentes, assez claires, mal moulées.

La discussion diagnostique se cristallise autour de ce gros foie, gros foie de cirrhose, et de cirrhose bien tolérée. Est-on en présence :

- de séquelles lointaines d'une incompatibilité foeto-maternelle ?
- d'une malformation des voies biliaires extra ou intra-hépatiques ?
- Il n'y a jamais eu d'ictère.
- d'une malformation portale ?
  Il n'y a jamais eu d'hémorragies digestives.
- d'une maladie métabolique ?
  Il n'y a pas de troubles psychiques.
- d'une parasitose ?
- d'une toxoplasmose ?
- d'une forme hépatique de mucoviscidose ?

Des EXAMENS COMPLEMENTAIRES sont entrepris

- Radio de l'oesophage : absence de varices

- Bilan hépatique :

  baisse du taux de proconvertine à 33%

  bilirubine directe : 2 mg °/oo

  indirecte : 5 mg °/oo

  thymol : 7

  lipides : 4,60

  cholestérol total : 3,85

  estérifié: 1,30

- Protides totaux : 76 gr

- Galactosémie provoquée : rejet de 1,45 et 0,25 dans les 2 premiers échantillons.

- Electrophorèse : albumine : 39 gr

  globulines alpha I : 1,5 gr

  alpha 2 : 9 gr

  bêta : 13,5 gr

  gamma : 13 gr

Par ailleurs :

- Urée : 0,35
- Glycémie : 0,95
- Urobiline : 0
- Formule sanguine :

  GR : 3.500.000

  GB : 15.000 dont 83% de polynucléaires

- B W : 0
- Epreuve de lyse du toxoplasme : 0

Enfin :

- <u>Test de la sueur : II0 mEq de Cl °/oo</u>
- Lipiodol : pas d'iode dans les urines
- Selles : trypsine jusqu'au 1/30°

- Tubage duodénal (mais le pH des liquides étant acide, il y a lieu de supposer qu'on est en présence de suc gastrique)
    - activité lipasique : 0
    - activité trypsique : 0

avant et après sécrétine.

Une biopsie hépatique chirurgicale est faite aux Enfants Malades

Examen macroscopique per-opératoire :

- Le foie est vert, olivâtre, très dur, clouté, volumineux.
- La rate n'est pas notablement augmentée de volume.
- La pression prise dans une veine mésentérique est de 15 cm. d'eau.
- Injection normale de la veine porte et des ramifications intra-hépatiques.

L'examen histologique de cette biopsie montre les lésions suivantes:

I - Des territoires très étendus de tissu scléreux au milieu desquels ne persistent que de très nombreux canalicules biliaires.

2 - Les foyers nodulaires de cellules hépatiques morphologiquement et sensiblement normales. Ces foyers sont tantôt arrondis et centrés par la veine centrolobulaire, tantôt au contraire ovalaires, à limites irrégulières, et sans localisation vasculaire.

3 - L'architecture lobulaire paraît grossièrement conservée, et il est aisé de reconnaître le trajet des espaces porte, de même que les axes sus-hépatiques et centrolobulaires.

4 - Aucune régénération cellulaire n'a été découverte.

Cet ensemble morphologique permet de supposer qu'il s'agit d'une hépatite grave, récente, ayant détruit plus des 2/3 du parenchyme hépatique et ayant laissé derrière elle un tissu conjonctif indifférencié, où ne demeurent que des canalicules biliaires dont on ne peut dire s'ils sont de nature dégénérative ou régénérative. Le pronostic paraît d'un point de vue histologique assez sévère.

EN CONCLUSION

Enfant de 6 ans présentant une cirrhose en rapport avec une mucoviscidose.

Un test de la sueur, pratiqué a posteriori chez les ascendants de l'enfant, montre :

- mère : 50 mEq de Cl
- grand'mère maternelle : 160 mEq de Cl
- père : 78 mEq de Cl.

Avant de commenter cette observation, nous préférons faire d'abord un bref exposé sur la cirrhose dans la mucoviscidose. Après un historique de la question, suivi de considérations sur son étiologie, nous étudierons ses manifestations anatomo-pathologiques, puis ses signes cliniques et biologiques, son évolution et son pronostic. Enfin, avant le traitement, nous essaierons de décrire dans ses grandes lignes le problème de sa pathogénie.

Il nous semble qu'après cette mise au point, bien imparfaite, il est vrai, il nous sera plus facile de voir quelles sont, dans cette observation, les quelques remarques qu'il peut être utile de faire.

H I S T O R I Q U E

Il est désormais bien admis que le foie est souvent atteint dans la fibrose pancréatique. Depuis que celle-ci a été isolée, en tant qu'entité clinique et anatomique, il semble que l'altération hépatique doive être reconnue partie intégrante du processus général, à côté des atteintes pancréatique et pulmonaire.

Maintenant que le test de la sueur permet le diagnostic de formes moins manifestes, que l'emploi des antibiotiques et le régime permettent une survie prolongée, les formes hépatiques de la maladie apparaissent plus fréquentes.

La stéatose hépatique, bien sûr, si souvent rencontrée, est connue depuis longtemps. Mais c'est en 1938 que D.ANDERSEN, dans son rapport de 49 cas de maladie fibrokystique du pancréas, rapporte 4 cas d'une lésion cirrhotique qui lui semble spécifique.

FARBER, en 1944 en note "quelques cas" sur 87 observations, PITT en rapporte 2 cas, PUGSLEY et SPENCE un.

En 1952, BODIAN dansson livre ,met l'accent sur ces lésions cirrhotiques et propose le terme de "cirrhose biliaire focale".

En 1956, di SANT' AGNESE et BLANC dissocient ce groupe de cirrhoses et distinguent, à côté de la cirrhose biliaire focale, un stade plus avancé qu'ils nomment "cirrhose biliaire multilobulaire", souvent compliqué d'hypertension portale.

Depuis, un certain nombre de publications, surtout américaines -parmi lesquelles nous devons citer l'article de CRAIG HADDAD et SHWACHMAN, qui, au début de 1957, ont fait une étude histologique détaillée de ces lésions hépatiques- ont rendu la notion de cirrhose classique, sinon fréquente, dans la mucoviscidose.

NOMBRE DE CIRRHOSES

que nous avons pu relever dans la littérature.

	Nombre total de cas	Cirrhose biliaire focale	Cirrhose biliaire multilobulaire	Hypertension portale
I938- D.ANDERSEN	49	3	I	
I944- FARBER	87	"quelques cas"		
I949- PUGSLEY et SPENCE			I	
I952- BODIAN	62	"environ un quart"		
I953- WEBSTER et WILLIAMS (1)	116		5	I
I954- MAY	I34	I		
I954- STEINBACH CRANE et BRUYN		I		
I955- di SANT'AGNESE	II6	I9	6	
I956- di SANT'AGNESE et BLANC	325			7
I956- MONTGOMERY et ASZKANAZY			I	
I956- CLAIREAUX		I		
I957- CRAIG HADDAD et SHWACHMAN	I98	I0	8	I
I957- GIBSON et RODGERS		I		I
I957- NORRIS			I	

(1) - Y compris les 2 cas précédemment rapportés par PITT en 1948.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

I- FREQUENCE

La stéatose hépatique est une lésion fréquente. Tous les auteurs l'évaluent en gros dans les mêmes proportions.

Déjà, dans son rapport, D. ANDERSEN estimait qu'on la rencontrait dans 21% des cas avant 6 mois et dans 60% après cet âge.

Plus récemment, CRAIG HADDAD et SHWCHMAN, qui passent en revue 198 cas autopsiés de 1918 à 1956 à Boston, ont rencontré une infiltration graisseuse dans 121 cas, soit 61%.

BAGGENTOSS et KENNEDY l'ont rencontrée 7 fois sur 14, et JONES SAKAI et ROGERSON 9 fois sur 17, soit respectivement 50% et 53%.

Cependant, il est curieux de noter que BODIAN estime que la stéatose hépatique n'est pas de constatation plus fréquente à l'autopsie de malades atteints de fibrose pancréatique, qu'à celle de malades atteints d'autres affections.

Quant à la cirrhose, sa fréquence est très diversement appréciée selon les auteurs. Si certains comme FARBER ou MAY, la considèrent comme exceptionnelle -FARBER en relate quelques unes sur 87 cas de fibrose pancréatique, et MAY un seul sur 134 cas - d'autres en font une lésion très fréquente, puisque BODIAN avance le chiffre de 25% et di SANT'AGNESE et BLANC de 22%. Selon ceux-ci, les cirrhoses de la maladie fibro-kystique du pancréas représenteraient le tiers des cirrhoses infantiles.

Dans le cas particulier de la cirrhose biliaire multilobulaire sa rareté est manifeste, puisque les chiffres vont de 2 à 5% (une vingtaine de cas rapportés).

Pour l'hypertension portale, elle est bien sûr exception-

nelle: 0,5 à 2% (une dizaine de cas à peine); mais selon di SANT' AGNESE et BLANC 50% des hypertensions portales secondaires à une cirrhose seraient dus à la maladie fibrokystique du pancréas.

II- SEXE

La cirrhose du foie due à la maladie fibrokystique du pancréas ne semble pas avoir de prédilection pour un sexe plus que pour l'autre, que ce soit la cirrhose biliaire focale ou la multilobulaire.

III- AGE

Apprécier l'âge auquel apparaît la cirrhose est souvent très difficile. Nous verrons par la suite que les lésions hépatiques de la mucoviscidose peuvent évoluer pendant longtemps à bas bruit, sans signes cliniques. Il serait plus exact de parler de l'âge auquel le diagnostic a été posé.

La moyenne des cas semble se situer entre 4 et 12 ans. Il est évidemment des cas extrêmes, comme celui de GERAINT: 15 ans, et celui de PUGSLEY et SPENCE : 17 ans.

Plus intéressants à considérer sont les cas où la cirrhose a été diagnostiquée très tôt ,et le cas le plus frappant est certainement celui de CLAIREAUX qui a observé une cirrhose biliaire focale chez un mort-né.

Très souvent d'ailleurs, même lorsque le diagnostic de cirrhose a été posé assez tard, on trouve notée dans les antécédents une hépatomégalie de constatation précoce.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que dans les cas où le diagnostic a été posé tôt, il s'agissait toujours de cirrhose biliaire focale. Par contre, tous les cas de cirrhose biliaire multilobulaire étaient âgés de plus de 9 ou 10 ans.

S'il ne semble pas exister un"âge" pour la cirrhose biliaire focale, il semble que l'élément "temps" joue un rôle important dans le déterminisme de la cirrhose biliaire multilobulaire.

FREQUENCE DU PROCESSUS CIRRHOTIQUE DANS LA MUCOVISCIDOSE

	Nombre total de cas	Nombre total de cirrhoses		Nombre de cirrhoses biliaires multilobulaires		Nombre d'hypertensions portales	
I938-D.ANDERSEN	49	4	8,16%	1	2%		
I944-FARBER	87	"qq.unes"	2 à3%				
I952-BODIAN	62	environ I/4	25%				
I953-WEBSTER & WILLIAMS	II6	5	4,3%	5	4,3%	I	1%
I954-MAY	I34	I	-de I%				
I955-di SANT' AGNESE	II6	25	22%	6	5%		
I956-di SANT' AGNESE & BLANC	325					7	2%
I957-CRAIG HADDAD et SHWACHMAN	I98	I8	9%	8	4%	I	0,5%

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Pour exposer les nombreuses lésions hépatiques décrites dans la mucoviscidose, nous distinguerons des lésions élémentaires non spécifiques, et des lésions spécifiques, qui sont les différentes formes de cirrhose.

I- LESIONS NON SPECIFIQUES

Elles sont soit isolées, soit associées à une cirrhose et leur énumération n'est peut-être pas sans intérêt, si elle nous permet plus loin de discuter, sinon d'éclairer la pathogénie.

Nous passerons d'abord en revue les lésions parenchymateuses avant d'aborder les lésions mésenchymateuses, et nous terminerons par les lésions dues à des phénomènes vasomoteurs et inflammatoires.

a. Lésions parenchymateuses

L'altération dystrophique de la cellule hépatique est rare: tous les auteurs s'accordent pour noter l'intégrité de la cellule hépatique, même dans les cirrhoses les plus avancées. C'est à peine, si CRAIG HADDAD et SHWACHMAN notent une diminution de la taille des cellules dans 37 cas sur 198. Mais jamais nous n'avons trouvé mention d'altérations nucléaires.

Par contre, les perturbations fonctionnelles de la cellule hépatique ne sont pas rares, et tout particulièrement la surcharge adipeuse.

Ainsi que nous l'avons vu, celle-ci est une lésion fréquemment rencontrée dans la mucoviscidose, et dont la fréquence semble croître avec l'âge. Par contre, il ne semble pas y avoir de rapport entre la présence de graisse dans le foie et l'état général.

Macroscopiquement, le foie est de taille très variable, quelle que soit l'intensité de la stéatose. S'il est quelquefois

de taille et d'aspect sensiblement normaux, assez souvent il est très augmenté de volume : dans le cas rapporté par LELONG JOSEPH LE TAN VINH et BOUVATTIER, où l'accroissement rapide de l'hépatomégalie avait fait envisager le diagnostic de néoplasie, il pèse 350 grammes pour un enfant de 6 mois; dans celui de SACREZ KERN et SCHMIDLIN, il pèse 870 grammes pour un enfant de 3 ans.

Sa forme est normale, sa coloration "jaune moutarde". Sa surface est lisse, régulière, brillante "comme vernissée". A la coupe, il est ferme, de couleur jaune uniforme.

Sa teneur en lipides est considérable. LINDLAR et BERNHARD donnent les chiffres de 80% résidu sec et 39% à l'état frais; en majeure partie des graisses neutres, dont la composition en acides gras correspond à celle de la graisse de dépôt. La proportion de phosphatides est minime.

A l'examen histologique, l'aspect est évidemment différent selon le degré d'infiltration graisseuse. Dans les cas modérés, la graisse est située surtout à la périphérie des lobules hépatiques, alors qu'en cas de stéatose massive, elle envahit tout le lobule. Elle infiltre inégalement les cellules hépatiques, réalisant un aspect spongieux à bulles inégales, dans lesquelles la graisse est mise en évidence par les colorations électives habituelles. Il s'agit d'une infiltration, et non d'une dégénérescence graisseuse ,car la morphologie nucléaire ne paraît pas modifiée.

A côté de la stéatose, l'hémosidérose hépatique, est une lésion rare.CRAIG HADDAD et SHWACHMAN l'ont notée seulement dans 13% de leurs cas, et particulièrement chez des enfants morts avant l'âge de 6 mois.

De même, une stase biliaire vraie, à l'intérieur des cellules hépatiques, n'a été observée que dans 7% des cas, toujours

avant 6 mois.

Ces dernières lésions sont généralement considérées comme des altérations dues au déficit fonctionnel des cellules hépatiques dans la période post- natale, plutôt que comme des lésions directement en rapport avec la mucoviscidose.

b. Lésions mésenchymateuses

Après les lésions parenchymateuses, les réactions élémentaires du stroma hépatique se manifestent essentiellement par une fibrose périportale. Cette lésion, fréquente puisqu'on la rencontre dans le quart des autopsies de maladie fibrokystique du pancréas, rentre le plus souvent dans le cadre des lésions cirrhotiques.

Cependant, bien rarement il est vrai, elle peut être trouvée en dehors de toute lésion cirrhotique. Elle n'en est pas pour cela isolée: elle est alors presque toujours associée à une stéatose, ou exceptionnellement à une cholangite ou une péricholangite.

c. Phénomènes vaso-moteurs

Assez souvent des phénomènes congestifs ont été constatés. Dans 40% de leurs cas GRAIG HADDAD et SHWACHMAN ont remarqué une dilatation et une congestion des sinusoïdes. Mais il est probable que cette constatation n'est qu'exceptionnellement le fait d'une congestion chronique passive.

Dans la majorité des cas, cette dilatation des sinusoïdes a été interprétée comme le résultat de la diminution des travées hépatiques.

d. Phénomènes inflammatoires

Ils semblent tout aussi rarement trouvés. Si une inflammation périportale est quelquefois rencontrée, une inflammation

lobulaire et sinusoïdale est tout à fait exceptionnelle.

Toutes ces lésions, que nous venons de passer en revue, n'ont rien de spécifique : elles sont courantes dans de nombreuses affections hépatiques.

II -LESIONS SPECIFIQUES

a- Hyperplasie des canalicules biliaires avec concrétions.

Au contraire, beaucoup plus caractéristique de la mucoviscidose est la prolifération des canaux biliaires. BODIAN et GRAIG sont d'accord pour en faire la lésion élémentaire spécifique primitive, quelle que soit l'incidence des autres lésions dans le déterminisme de la cirrhose.

Cette anomalie des canalicules biliaires est une lésion assez rare, puisque GRAIG ne la rencontre que dans 13% de ses autopsies de maladie fibrokystique du pancréas, mais elle est caractéristique de la maladie. Il s'agit en effet d'une véritable prolifération des canalicules biliaires et non de pseudo-canalicules biliaires, comme cela se voit fréquemment dans d'autres lésions cirrhotiques. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point et y insistent.

Parfois, ces canalicules biliaires sont dilatés, kystiques. Le plus souvent, ils sont obstrués par des concrétions éosinophiles, qui constituent également une lésion bien particulière à cette maladie.

En effet, ces concrétions ne sont pas des bouchons de bile, car leurs réactions aux colorants sont différentes. La substance qui les constitue s'apparente à celle que l'on peut trouver dans les tubes excréteurs pancréatiques dans la même maladie.

Cette particularité des canalicules a été parfois trouvée isolément. Cependant ,elle est le plus souvent associée à une fibrose périportale, et nous abordons maintenant les lésions cirrhotiques, bien que, nous devons le signaler, l'association "hyperplasie canaliculaire-fibrose périportale" se rencontre assez fréquemment (un tiers des cas) sans que l'on puisse parler de cirrhose.

b- Cirrhose biliaire focale

La cirrhose de la mucoviscidose, dans sa forme mineure, appelée depuis BODIAN "cirrhose biliaire focale", est en effet tout à fait particulière et caractéristique.

Macroscopiquement, le foie est le plus souvent normal, rarement augmenté de volume. QUelquefois, on note, immédiatement au-dessous de la capsule, de petites cicatrices déprimées, de couleur grise ou verdâtre, de forme allongée, triangulaire ou étoilée, disséminées irrégulièrement sur la surface du foie, et siégeant plus spécialement près du ligament falciforme. De semblables cicatrices se rencontrent à la coupe sur la tranche de l'organe.

Microscopiquement, la cirrhose biliaire focale se manifeste par :

- une fibrose périportale.

Le tissu conjonctif périportal est anormalement dense, forme un véritable feutrage qui tend à isoler les lobules les uns des autres. Mais, fait caractéristique, cette fibrose n'est pas diffuse, elle n'atteint qu'un certain nombre d'espaces porte, réalisant des lésions en foyers bien délimités, de contour ovale en dehors desquelles le tissu hépatique présente un aspect normal. Dans les formes discrètes, les foyers sont surtout situés immé-

diatement au-dessous de la capsule et correspondent aux cicatrices déprimées observées à l'examen macroscopique (CLAIREAUX).

- une hyperplasie canaliculaire avec concrétions.

A l'intérieur des foyers de fibrose, les canalicules biliaires sont augmentés en nombre, mais restent toujours bien différenciés. Dans quelques cas ,on a pu observer une dilatation microkystique de ces canalicules (GIBSON et RODGERS).

Presque toujours, ces canalicules contiennent des concrétions de matière éosinophile amorphe, telles que celles signalées plus haut.

- une réaction inflammatoire.

Celle-ci est le plus souvent très discrète : légère infiltration lymphocytaire et degré modéré de dilatation capillaire.

- l'absence de stase biliaire dans le parenchyme.

Cet aspect microscopique est en effet bien particulier : ces lésions focales, constituées par une prolifération de canalicules biliaires dilatés, obstrués de place en place par des concrétions, au milieu d'un feutrage conjonctif dense, avec très faible composante inflammatoire d'accompagnement et absence de stase biliaire parenchymateuse, constituent une lésion spécifique de la mucoviscidose, jamais rencontrée dans une autre affection (D. ANDERSEN).

c- <u>Cirrhose biliaire multilobulaire</u>

Mais ces lésions cirrhotiques localisées ne constituent qu'un premier stade de la maladie, et des formes plus avanées de la maladie ont été décrites, plus de 20 cas maintenant , que di SANT'AGNESE a nommés "cirrhoses biliaires multilobulaires".

A l'examen macroscopique déjà, le foie est très touché. Les cicatrices très déprimées, souvent reliées entre elles, isolant des masses de un à quatre centimètres de tissu hépatique normal, réalisent un aspect lobulé intense et généralisé, véritable "hepar lobatum". (di SANT'AGNESE).

A l'examen microscopique on peut noter :

- une extension de la fibrose.

La fibrose périportale devient diffuse, extensive, jusqu'à détruire complètement la structure lobulaire du foie. Les foyers se rejoignent des travées fibreuses envahissent les lobules hépatiques.

- un remodelage de l'architecture hépatique.

Si la cellule hépatique n'est pas ou peu touchée, et tous les auteurs insistent sur ce point, l'architecture du lobule hépatique est complètement détruite. Les cellules ne sont plus ordonnées en une architecture régulière et uniforme. Le parenchyme est désordonné. Par endroits, subsiste une architecture grossièrement lobulaire, mais ces lobules sont de taille très inégale. De véritables amas cellulaires informes alternent avec eux.

- la prolifération canaliculaire existe toujours.

Cependant, dans les endroits où la fibrose est très dense, celle-ci semble avoir tout etouffé et l'on ne retrouve plus les éléments constitutifs des espaces porte. En particulier, di SANT' AGNESE signale la disparition des concrétions éosinophiles.

- la réaction inflammatoire reste modérée.
- la stase biliaire est toujours absente ou très discrète dans le parenchyme.
- enfin, dans certains cas, on note des nodules de régénération, souvent de grande taille.

Mais, même dans ces cas où la fibrose hépatique est si

avancée qu'à la biopsie, il devient difficile de la distinguer d'avec les autres types de cirrhose, on peut encore trouver des plages irrégulières où le tissu hépatique est normal, l'architecture lobulaire conservée.

Enfin, à côté de ces lésions hépatiques, il peut être intéressant de considérer quel est l'état de la vésicule et des voies biliaires.

La vésicule est le plus souvent petite et aplatie. Sa paroi est fibreuse, sa lumière souvent occupée par une matière gélatineuse ambrée qui semble être du mucus épaissi de même nature que les concrétions qui obstruent les canalicules biliaires. Cette matière peut se trouver également dans le canal cystique.

Les voies biliaires sont en général normales. Dans leur étude radiologique des voies biliaires, JONES SAKAI et ROGERSON signalent dans un petit nombre de cas un rétrécissement inhabituel de la partie terminale du canal principal, mais qui probablement, est en rapport avec une activité péristaltique exagérée.

ETUDE CLINIQUE

Nous venons de décrire les signes anatomo-pathologiques de la cirrhose de la mucoviscidose et en abordant maintenant les signes cliniques, nous nous devons d'opposer d'emblée à la richesse de ces signes anatomo-pathologiques, la pauvreté du tableau clinique.

I- SIGNES CLINIQUES

En effet, tout au moins au début et dans ses formes mineures la cirrhose de la mucoviscidose est cliniquement muette. Aucun signe ne permet, à l'examen clinique, de déceler les désordres déjà profonds qui atteignent le parenchyme hépatique.

Très souvent, et tous les auteurs y insistent, la cirrhose de la mucoviscidose n'a pas d'expression clinique.

a - Hépatomégalie

Cependant, dès que cette cirrhose se manifeste cliniquement, un signe est constant, c'est l'hépatomégalie.

Toutes les hépatomégalies constatées au cours d'une maladie fibrokystique du pancréas ne sont pas forcément dues à une cirrhose.

Il existe des hépatomégalies transitoires, qui résultent de l'embarras circulatoire causé par l'état des poumons. D'autres ne sont que de gros foies de stéatose.

L'hépatomégalie de la cirrhose,lorsqu'elle existe - il s'agit alors le plus souvent de cirrhose multilobulaire - est une hépatomégalie modérée : le foie déborde rarement de plus de deux ou trois travers de doigt au-dessous de la ligne costale (les plus gros foies observés dans la maladie fibrokystique du pancréas sont en général des hépatostéatoses, comme dans le cas

rapporté par LELONG JOSEPH LE TAN VINH et BOUVATTIER). C'est un foie ferme, mais non tendu, dont la surface révèle parfois à la palpation des nodules de taille irrégulière.

Cette hépatomégalie est parfois très précoce; on la trouve alors notée dès le premier examen de l'enfant. Elle peut augmenter progressivement, mais prend rarement des proportions extraordinaires.

b - Hypertension portale -

Ce gros foie peut rester isolé mais l'évolution se fait quelquefois vers un tableau d'hypertension portale.

Si le tableau complet est rare - nous en avons relevé à peine dix observations - de temps à autre on peut trouver une rate palpable. Cependant, pour ne citer qu'eux, CRAIG GELLIS et HSIA n'ont trouvé une splénomégalie que dans 2 cas sur 160, et di SANT'AGNESE et BLANC dans 7 sur 325, soit respectivement 2% et 1,25%.

Cette grosse rate révèle à l'examen histologique un aspect de fibrose de la pulpe, typique de l'hypertension portale, en relation avec la congestion passive chronique causée par celle-ci.

La pression veineuse dans le système porte est le plus souvent élevée; di SANT'AGNESE et BLANC ont pu le mettre en évidence dans 4 cas sur 7.

L'hypertension portale ne reste pas souvent aussi discrète, et comme l'ont bien montré HSIA et GELLIS à la splénomégalie s'associe vite une dilatation des veines collatérales qui peut s'objectiver par une discrète circulation veineuse collatérale sus-ombilicale, et par des varices oesophagiennes, décelables par l'examen radiologique, et qui évoquent d'emblée le ris-

que d'hémorragies gastro-intestinales, souvent graves et même mortelles, comme dans un cas rapporté par di SANT'AGNESE et BLANC.

c - Autres signes cliniques.

En dehors de ce syndrôme d'hypertension portale avec splénomégalie et hémorragies gastro-intestinales, la cirrhose donne peu de signes cliniques : les oedèmes sont rarement signalés. Le plus souvent les oedèmes rapportés au cours de la maladie fibrokystique du pancréas sont attribués en dehors de toute atteinte hépatique, à une hypoprotéinémie, comme dans les cas publiés par JULIEN MARIE.

Quant à l'ascite,elle semble exceptionnelle. WEBSTER et WILLIAM la signalent dans un de leur cas, CRAIG GELLIS et HSIA en rapportent un autre.

De même, l'ictère semble être une éventualité bien rare. D. ANDERSEN, dans un cas mortel, le signale comme un signe secondaire et terminal. CRAIG en relate deux cas, mais s'empresse de souligner que dans un cas, il y avait cholangite associée, et dans l'autre, son apparition était terminale.

GATZIMOS et JOWITT semblent les seuls à avoir rencontré un ictère dans une proportion importante, puisqu'ils en relatent 4 cas sur 14 maladies fibrokystiques du pancréas. Ils s'en étonnent d'ailleurs, mais insistent sur le fait qu'aucune autre cause que la cirrhose de la mucoviscidose n'a pu être décelée ni par le laboratoire, ni par l'autopsie.

Tous ces cas ,d'ailleurs, concernent de très jeunes enfants, et peut-être peut-on évoquée alors, comme le suggère CRAIG, l'immaturité du foie.

Ainsi, nous venons de le voir, la cirrhose de la maladie fibrokystique du pancréas donne rarement un tableau clinique important, et très souvent les autres signes, en particulier les signes

pulmonaires, dominent le tableau clinique.

II. SIGNES BIOLOGIQUES

De même, sur le plan biologique, les tests hépatiques sont le plus souvent normaux, même dans les cas les plus avancés. En particulier - et plusieurs auteurs y insistent - le taux de protéines plasmatiques et l'épreuve à la bromo-sulfone - phtaléine sont normaux.

Cependant, on peut rencontrer une élévation de la bilérubinémie ou une réaction de HANGER positive. Ont été également signalées une baisse de la cholinestérase, une élévation des phosphatases alcalines.

Mais les perturbations des tests hépatiques que l'on peut rencontrer ne sont presque jamais, sauf dans les cas terminaux, en relation avec l'importance des lésions (CRAIG). Tantôt, alors que les tests hépatiques sont anormaux, on ne trouve aucune lésion cirrhotique, tantôt les tests sont normaux alors que la cirrhose est très avancée.

Enfin, pour ce qui est des signes biologiques non directement en rapport avec le fonctionnement hépatique, il est souvent difficile de séparer ce qui revient à la lésion cirrhotique des altérations dues aux autres manifestations de la mucoviscidose, le plus souvent prépondérantes.

Ainsi di SANT'AGNESE et BLANC remarquent, que dans leurs cas s'accompagnant d'hypertension portale, la leucocytose est peu abaissée, et pensent que les effets de l'hypersplénisme sont alors contrebalancés par ceux de l'infection pulmonaire chronique.

Après cette étude des signes cliniques et biologiques

de la cirrhose de la mucoviscidose, nous ne pouvons qu'être frappés par leur discrétion, surtout si nous les comparons à la richesse des images anatomopathologiques décrites précédemment.

Cependant nous pouvons faire quelques remarques :

a - L'aspect misérable des petits malades, qui fait s'étonner de trouver des tests hépatiques pratiquement normaux, est bien plus souvent dû à leur état de grands infectés pulmonaires qu'à celui cirrhotiques.

b - Les cirrhoses en général sont remarquablement supportées cliniquement pendant longtemps : en effet, le stade précirrhotique décrit habituellement correspond en réalité à une cirrhose déjà constituée histologiquement.

c - Pour que les tests hépatiques soient perturbés, il faut une atteinte cellulaire. Or nous avons vu que justement une intégrité cellulaire presque totale caractérisait la cirrhose de la mucoviscidose.

d - Les lésions cirrhotiques, même très intenses, laissent toujours persister des plages de tissu hépatique normal. Et ici, de façon très générale, nous devons faire appel à la notion de parenchyme hépatique de luxe (CACHERA). En effet, MANN et MAGATH ont montré en expérimentation animale, qu'une masse de parenchyme hépatique correspondant à 20% de la masse normale suffisait à entretenir un chien pendant plusieurs mois en bonne santé apparente. On peut ainsi concevoir que des lésions hépatiques profondes et assez étendues puissent rester pratiquement sans traduction clinique ni biologique, si elles restent dans les limites du parenchyme hépatique de luxe.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Il est assez facile de tracer un schéma évolutif de la cirrhose de la mucoviscidose à partir de l'évolution des lésions anatomo-pathologiques.

Avec ou sans stéatose hépatique, après un stade de cirrhose biliaire focale, puis extensive, où les manifestations cliniques sont inexistantes, survient un stade de cirrhose biliaire multilobulaire où le foie est palpable, grossièrement nodulé. Enfin, dans un dernier stade, survient une hypertension portale, qui se manifeste par une hépatomégalie, et quelquefois des hémorragies gastro-intestinales, et même une ascite.

Cependant, si satisfaisante soit-elle, cette description n'est qu'un schéma, et de nouveau, nous devons insister sur la fréquence avec laquelle la discrétion des signes cliniques et biologiques se trouve en désaccord avec l'importance des lésions découvertes à la biopsie ou à l'autopsie.

La cirrhose de la mucoviscidose est une maladie très bien supportée le plus souvent, tant qu'une hypertension portale ne s'est pas manifestée. A ce moment, la plupart des auteurs sont d'accord avec di SANT'AGNESE pour recommander une opération de dérivation, et tout particulièrement une anastomose porto-cave, sans attendre l'apparition d'hémorragies gastro-intestinales qui peuvent être mortelles.

En dehors de ces cas peu fréquents d'hypertension portale, le pronostic des malades atteints de cirrhose de la mucoviscidose, ne dépend pas tant de leurs lésions hépatiques que des autres manifestations de la mucoviscidose, et en particulier des lésions pulmonaires pratiquement constantes.

PATHOGENIE

En abordant ce chapitre difficile, nous n'avons pas la prétention, bien sûr, d'éclairer la pathogénie de la cirrhose de la mucoviscidose, ni même de faire intégralement le point de la question. Il nous faudrait déjà pour cela être capable de pénétrer le mécanisme de la cirrhose, et celui de la mucoviscidose.

Nous essaierons seulement de trouver, parmi les principaux facteurs déterminants qui ont été invoqués, celui ou ceux qui semblent actuellement les plus probables.

En particulier, nous tenterons de savoir si la cirrhose est d'apparition secondaire à une autre lésion de la mucoviscidose, ou si elle est primitive, et constitue une atteinte isolées, en somme, si une forme hépatique de cette maladie mérite de prendre place à côté des formes pancréatique et pulmonaire.

I - LA STEATOSE

Dans tous les premiers travaux, la pathogénie de la cirrhose de la mucoviscidose ne se différencie pas de celle de la surcharge graisseuse.

On invoquait alors, pour expliquer cette stéatose hépatique, différents facteurs :

a - des facteurs toxiques

En effet, l'administration prolongée d'antibiotiques, et en particulier d'auréomycine, a pu être à l'origine de stéatose hépatique. Cependant, CRAIG fait remarquer avec juste raison que des stéatoses ont été observées bien avant l'emploi de ces antibiotiques. Ce facteur ne peut donc être qu'adjuvant.

b - des facteurs infectieux

On connaît la fréquence de la stéatose hépatique chez les

tuberculeux.

WEBSTER et WILLIAMS, en rappelant la quasi-constance d'une infection pulmonaire chronique chez les malades atteints de maladie fibrokystique du pancréas, évoquent le rôle d'une suppuration pulmonaire importante et prolongée dans le déterminisme de la stéatose hépatique, et plus encore peut-être, l'action stéatogène de l'anoxie respiratoire qui résulte de cet état pulmonaire.

Dans le même ordre d'idée, di SANT'AGNESE et BLANC suggèrent l'incidence possible d'une cholangite ascendante, secondaire à la déglutition constante de matières purulentes.

c - des facteurs diététiques

Il est bien connu qu'un régime déséquilibré, et particulièrement un régime déficient en protéines et riches en lipides, conduit fréquemment à une infiltration graisseuse du foie (BEST HERSHEY et HUNTZ-MANN.I932).

L'idée du rôle protecteur des protéines contre la stéatose hépatique a conduit à un grand nombre de travaux qui aboutirent à l'idée que certaines protéines seulement avaient une action antistéatogène, principalement la méthionine, comme l'ont montré TUCKER et ECKSTEIN (I937). De même, la choline, l'inositol ont une action hépato-protectrice. Ces diverses substances, appelées "facteurs lipotropes", interviennent dans la synthèse des phospholipides.

Leur carence détermine une stéatose hépatique qui à la longue donne une fibrose diffuse et même une cirrhose, comme l'ont montré les travaux de CHAIKOFF CONNOR et BISKIND (I938) et de HIMSWORTH et GLYNN (I944).

En clinique humaine, un excellent exemple de lésions hépatiques déterminées par une dénutrition en protéines est four-

ni par le kwashiorkor, maladie d'individualisation récente, qui se manifeste cliniquement par une hypotrophie, des oedèmes et des troubles digestifs, et biologiquement par une hypoprotéinémie, une hypocholestérolémie et une diminution des enzymes digestifs. Du point de vue anatomo-pathologique, elle se caractérise par une stéatose hépatique, parfois suivie de fibrose périportale et même d'une véritable cirrhose, et par une atrophie du pancréas, des glandes digestives et salivaires.

Dans une autre maladie, l'amino-acidurie rénale, la déperdition en protéines aboutit à une cirrhose multilobulaire d'un type voisin de celui rencontré dans la mucoviscidose (HIMSWORTH).

L'inanition protéique pourrait s'expliquer, dans la maladie fibrokystique du pancréas, par le déficit pancréatique.

Déjà ,dans l'expérimentation animale, ALLAN BOWIE MAC LEOD et ROBINSON, en 1924, ont montré que la perte du pancréas exocrine conduisait à une infiltration graisseuse du foie, même si des doses suffisantes d'insuline assurent la fonction endocrine. MOREOVER MONTGOMERY ont obtenu des résultats similaires par la ligature du canal pancréatique.

DRAGSTEDT (1937) explique cette stéatose par le défaut de lipocaïc, hormone pancréatique très riche en méthionine et douée d'un rôle hépatoprotecteur semblable à celui des facteurs lipotropes.

En clinique humaine, des observations d'hypoplasie congénitale du pancréas exocrine (CLARKE et HADFIELD. DAVIE) ou de lithiase pancréatique (SANES MULLER BRASON et GEIST) ont conduit de façon analogue à une stéatose hépatique.

Ces infiltrations graisseuses peuvent donner de même à la longue une fibrose diffuse, puis une cirrhose, malgré l'administration d'insuline.

Cependant, chez les chiens dépancréatés, la prévention de la stéatose s'obtient par l'administration de pancréas cru dans la ration, de lécithine (HERSHEY) ou de choline (BEST. 1932).

A la suite de ces constatations, il était séduisant, évidemment, de faire le rapprochement entre ces stéatoses nutritionnelles, génératrices de cirrhoses, et les lésions que l'on rencontre dans la mucoviscidose. Pendant longtemps, on fit de la cirrhose observée dans certaines maladies fibrokystiques du pancréas une cirrhose graisseuse secondaire au déficit pancréatique.

Puis, lorsque la connaissance des lésions pulmonaires eut fait apparaître l'insuffisance d'une pathogénie uniquement pancréatique, on invoqua comme facteurs adjuvants-nous l'avons vu précédemment- le rôle stéatogène de l'infection pulmonaire prolongée, et de son traitement par les antibiotiques.

Cependant à la réflexion, plusieurs remarques permettent de soupçonner que la stéatose hépatique est impuissante à expliquer tous les cas de cirrhose rencontrés dans la mucoviscidose.

Tout d'abord, la connaissance du rôle des facteurs lipotropes dans la prévention de la stéatose hépatique a conduit, dans le traitement de la mucoviscidose, à l'adoption d'un régime approprié, pauvre en graisses et riche en protides, et particulièrement en méthionine. Depuis cette période, la stéatose a en effet diminué de fréquence, mais n'a pas disparu complètement.

De plus, on n'observe pratiquement jamais, dans la mucoviscidose, de baisse des protides sanguins, comme dans le Kwashiorkor.

Enfin la stéatose hépatique et la cirrhose peuvent se rencontrer dans la mucoviscidose,alors même que la fonction pancréatique est conservée. WEBSTER et WILLIAMS dans deux de

leurs cinq cas, trouvent une fonction pancréatique normale. Di SANT'AGNESE, dans deux cas, GIBBS BOSTICK et SMITH, GIBSON et RODGERS font la même observation.

Ainsi, la stéatose hépatique, si elle l'est quelquefois, ne semble pas toujours due à une déficience protéique, en rapport avec la perte du pancréas exocrine, mais l'aboutissant possible d'étiologies très diverses.

De plus, l'installation d'une stéatose hépatique persistante, et son couronnement dans une cirrhose, résultent d'un processus lent, qui demande des années.

Une infiltration aussi prolongée aboutit toujours àune hépatomégalie considérable. Or, nous avons vu qu'à l'autopsie, le foie stéatosique est de taille très variable, mais rarement très augmenté de volume, bien que le plus souvent palpable cliniquement. CRAIG fait remarquer que le foie palpable pourrait s'expliquer par l'emphysème pulmonaire et le déplacement du diaphragme vers le bas.

Puisque le foie des sujetsautopsiés est souvent peu augmenté de volume, contrairement à ce que l'on pourrait s'attendre à rencontrer si l'infiltration graisseuse était de longue durée, on peut supposer que dans certains cas tout au moins, la stéatose hépatique est une stéatose terminale, agonique, dont la constitution est souvent très rapide. Ainsi, MOTRAM (1909) constate qu'au cours d jeûne elle est manifeste dès la 24ème heure.

D'autre part, BODIAN estime que l'incidence du foie gras n'est pas plus grande dans les autopsies de maladie fibrokystique du pancréas que dans les cas mortels d'autres maladies.

Enfin, si dans l'expérimentation, la stéatose aboutit à la longue à une cirrhose, il n'est pas du tout prouvé qu'il en soit toujours de même, et principalement dans le cas de la muco-

viscidose. Si depuis qu'un régime correct est mis en oeuvre, la stéatose hépatique se fait plus rare, la cirrhose par contre semble avoir augmenté de fréquence.

Plus encore, l'observation de cirrhose en dehors de toute stéatose n'est pas exceptionnelle, et nous n'en voulons citer qu'un seul exemple, mais frappant : c'est le cas rapporté par CLAIREAUX, où une cirrhose a été observé chez un mort-né.

Ainsi donc, si la stéatose peut avoir une action déterminante sur l'apparition de la cirrhose dans la mucoviscidose, il ne semble pas qu'elle en soit la cause exclusive, ni même la cause principale.

II. L'OBSTRUCTION BILIAIRE -

FARBER, en 1944, émet l'idée que les lésions de la mucoviscidose sont causées par un épaississement de toutes les secrétions muqueuses, par défaut d'une diastase hypothétique, la mucinase. Il étend cette théorie aux lésions hépatiques: le processus cirrhotique serait ainsi dû à l'obstruction des canalicules biliaires par une secrétion épaissie.

Les mucoprotéides élaborés par les cellules de revêtement des canalicules biliaires étant trop épais, provoquent l'obstruction et la dilatation microkystique de ceux-ci. Les cas de PUGSLEY et SPENCE et de GIBSON et RODGERS en montrent des exemples très nets à l'examen histologique.

Secondairement le parenchyme hépatique s'atrophie pour faire place à une fibrose de remplacement qui, avec une condensation du stroma, aboutit à une cirrhose.

En effet, BODIAN, puis di SANT'AGNESE et BLANC, pensent que la matière muqueuse épaissie, se répand dans le tissu conjonctif et provoque une réaction inflammatoire dont les foyers

disséminés s'etendent petit à petit le long des cholangioles.

On comprend ainsi le passage de la forme biliaire focale à la forme multilobulaire. Cette évolution lente, insidieuse, explique que la cirrhose multilobulaire ne se rencontre que chez des enfants plus âgés.

Cependant, dans certains cas de cirrhose biliaire multilobulaire, on ne rencontre pas de prolifération des canaux biliaires, ni de concrétions. Nous pensons en particulier au cas rapporté par CRAIG HADDAD et SHWACHMAN. Di SANT'AGNESE également en cite quelques cas.

Quelle explication peut-on alors avancer? Ces cas représentent-ils un stade terminal, où les canalicules biliaires seraient étouffés par la fibrose qui les entoure et prolifère, et finiraient par disparaître ? On peut encore supposer que les altérations focales étant le résultat d'une obstruction intermittente, des concrétions n'apparaissent pas forcément à l'examen d'un fragment limité.

De plus, l'absence d'ictère semble infirmer l'hypothèse d'une cirrhose biliaire. En fait, l'ictère est pratiquement constant dans les obstructions biliaires extra-hépatiques, qui sont totales. Mais nous sommes ici en présence d'obstructions biliaires intrahépatiques, dont le caractère disséminé et toujours parcellaire pourrait expliquer l'absence d'ictère (nous pouvons encore ici invoquer la notion de parenchyme hépatique de luxe).

Par ailleurs, l'augmentation des phosphatases alcalines et la déviation de la flocuulation au sulfate de zinc, que l'on observe assez souvent dans les cirrhoses de la maladie fibrokystique du pancréas suggèrent bien une obstruction biliaire, comme le font remarquer GIBSON et RODGERS.

Malgré ces restrictions, cette théorie est assez séduisante, en ce sens qu'elle rend assez bien compte des lésions observées, et de leur évolution. D'autre part elle permet d'expliquer les différentes lésions de la maladie fibrokystique du pancréas par un mécanisme similaire.

Cependant nous apercevons, dès maintenant, ses limites. Tout d'abord, elle nous demande d'admettre comme un postulat l'existence d'une mucinase qui expliquerait l'épaississement de toutes les secrétions muqueuses.

De plus, si elle donne une explication satisfaisante des lésions des glandes muqueuses, elle est impuissante à expliquer les anomalies découvertes récemment dans la composition de la sueur des malades atteints de maladie fibrokystique du pancréas, et même de leur famille.

Bien sûr, plusieurs constatations sont venues relier les différents aspects de la maladie. On a vue que DRAGSTEDT attribuait à une hormone pancréatique, le lipocaïc, la protection contre la stéatose hépatique chez le chien dépancréaté.

Une autre hormone pancréatique, la vagotonine, provoquerait une diminution de l'excitabilité réflexe et du tonus sympathique, et un abaissement du pouvoir cholinestérasique du sérum sanguin.

Enfin, POLONOWSKI et SANTENOISE ont montré que le pancréas jouait un rôle capital dans la régulation de l'excitabilité des centres respiratoires par la secrétion d'une hormone qu'ils ont pu isoler, et qu'ils nomment centropnéine. Cette hormone, par son action sur la ventilation pulmonaire, provoquerait une augmentation de la résistance à l'anoxie, par accroissement de la capacité du sang en oxygène, et des modifications de l'équilibre acido-basique du sang, en particulier elle élève-

rait la chlorémie plasmatique.

Sur un plan différent, on sait que la croissance du staphylocoque est favorisée par une forte concentration en sel. Or KNIGHT suggère l'idée que la susceptibilité de l'arbre pulmonaire au staphylocoque dans la mucoviscidose est due à la teneur élevée du mucus bronchique en chlorures.

Ainsi le trouble de l'élimination des chlorures semble dépasser le cadre de l'anomalie sudorale, et traduire un trouble fonctionnel tout à fait général de la maladie.

GOCHBERG, en remarquant que toutes les glandes atteintes, séreuses ou muqueuses, sont des glandes à commande cholinergique, voit dans le défaut d'un enzyme commun à ces glandes la lésion initiale de la mucoviscidose.

FARBER, lui aussi, invoquait déjà un déséquilibre vago-sympathique, et BAGGENTOSS POWER et CRINDLAY un trouble neuro-hormonal.

Quoi qu'il en soit, toutes ces tentatives d'explication ne sont encore que des hypothèses, mais aucune jusqu'ici ne peut expliquer tous les aspects de la maladie d'une façon claire et logique.

Ainsi nous voyons reculer le problème, et nous nous heurtons ici, pour expliquer la cause originelle de la cirrhose de la mucoviscidose, à l'impossibilité de fournir une explication pathogénique sûre de cette maladie, qui atteint toutes les glandes exocrines, séreuses et muqueuses.

Tant que ce "primum movens" de la maladie fibrokystique du pancréas ne sera pas découvert, nous ne pourrons qu'exposer des facteurs qui favorisent l'apparition d'une cirrhose dans la mucoviscidose, et nous n'éclairerons qu'imparfaitement son mécanisme.

Cependant, quelle que soit la cause initiale qui détermine la formation des concrétions, l'hypothèse de la constitution d'une cirrhose par obstruction biliaire reste plausible, tout au moins dans le cas de cirrhose biliaire focale.

Dans le déterminisme du passage de la cirrhose biliaire focale à la cirrhose biliaire multilobulaire, il est probable que la seule obstruction ne peut tout expliquer, et que nous devons faire intervenir des facteurs favorisants, diététiques, toxiques ou infectieux, dont l'accumulation et la persistance vont dans le sens de la "recette" de cirrhose donnée par ALBOT et DUPUY :" de petites doses, fréquemment et longtemps répétées".

TRAITEMENT

A la lumière de ce que nous venons de voir, nous pouvons d'emblée prévoir que le traitement de la cirrhose de la mucoviscidose ne pourra être un traitement curatif, puisque nous ignorons le mécanisme intime de son apparition, à peine un traitement préventif, mais surtout un traitement palliatif.

En effet, nous ne pouvons que tenter d'éviter les causes d'aggravation de la cirrhose, mais nous ne savons rien faire pour empêcher son apparition.

Tout d'abord, un régime correct, hypercalorique, riche en protéines et surtout en méthionine, et légèrement restreint en graisses, tentera d'améliorer la nutrition des malades et d'éviter la stéatose hépatique.

On ajoutera au régime des hydrolysats de protéine, et des vitamines, principalement des vitamines A et D, sous forme hydro- ou alcoolosoluble.

Pour pallier à l'insuffisance de la secrétion pancréatique, on administrera des extraits pancréatiques, d'une façon continue, bien que certains auteurs leur reprochent de couper l'appétit des malades.

Pour maintenir un état pulmonaire satisfaisant, et éviter ou atténuer les épisodes infections récidivants et la suppuration bronchique, générateurs d'insuffisance respiratoire et d'anoxie, on administrera de façon continue également, des antibiotiques , en évitant cependant des séries trop prolongées d'auréomycine, à cause de sa possible action stéatogène. Les aérosols de trypsine, dont on connait l'action fluidifiante sur les secrétions bronchiques, sont surtout indiqués ici, bien que leur efficacité ait été jusqu'ici jugée médiocre.

Si ces moyens forcément limités ne parviennent pas à enrayer la progression de la cirrhose, en somme dès qu'apparaît un syndrome d'hypertension portale, et sans attendre les hémorragies gastro-intestinales qui peuvent en résulter lorsque le diagnostic n'en est pas fait à temps, nous avons vu que tous les auteurs s'accordent pour recommander une solution chirurgicale. Quelquefois une simple splénectomie pourrait être efficace. Mais di SANT'AGNESE recommande une dérivation splénorénale ou surtout une anastomose porto-cave terminolatérale, qui donnerait de meilleurs résultats.

D'après AUVERT , on peut espérer l'absence de récidives hémorragiques, si, après l'intervention, la pression portale s'abaisse notamment, si la vitesse circulatoire portale s'accélère ,et si les varices oesophagiennes s'effacent rapidement.Sur le foie lui-même, l'opération aurait peu d'action, mais elle amènerait une amélioration considérable de l'état général.

COMMENTAIRES SUR L'OBSERVATION

Maintenant que nous avons décrit la cirrhose de la mucoviscidose, telle qu'elle apparaît après la lecture d'une partie de la littérature, revenons à l'observation que nous avons relatée, et essayons d'examiner quelles sont ses particularités et les problèmes qu'elle peut poser.

Nous sommes ici en présence d'un cas de cirrhose de la mucoviscidose. En effet, le résultat du test de la sueur, qui montre 110 mEq de Cl 0/00 vient signer le diagnostic de mucoviscidose.

D'autre part, la constatation, dès l'examen macroscopique, d'un foie dur, clouté, et à l'examen histologique, d'une prolifération canaliculaire à l'intérieur d'une fibrose périportale, et surtout d'un remodelage de l'architecture hépatique, plaident en faveur d'une cirrhose biliaire multilobulaire, ou tout au moins de ce stade intermédiaire que di SANT'AGNESE nomme cirrhose biliaire extensive.

Cependant, certaines particularités de cette observation méritent de retenir notre attention.

La ponction-biopsie, pratiquée à Reims, montrait un parenchyme hépatique normal. On peut penser que la cirrhose existait cependant déjà, mais qu'il s'agissait alors de cirrhose biliaire focale. On comprend que la ponction-biopsie, qui ramène au hasard un fragment hépatique, avait plus de chances de ramener un fragment normal dans une maladie où les lésions sont très disséminées.

Mais alors, les accidents observés en septembre et octobre 1958 sont-ils la traduction clinique d'une poussée d'hépatite qui aurait fait évoluer les lésions hépatiques d'une cirrhose biliaire focale vers la cirrhose multilobulaire observée? Nous osons à peine émettre cette hypothèse.

En effet, il nous est difficile de rattacher ces signes à la mucoviscidose, car nous n'en avons pas trouvé mention dans la littérature.

En particulier, la poussée de purpura avec oedème présentée par notre petit malade est tout à fait insolite. Non seulement le purpura n'a jamais été signalé, mais il est difficile d'en trouver une explication, et il semble bien hasardeux d'admettre par exemple qu'il ne fait que traduire une poussée d'insuffisance hépatique.

De même, des douleurs abdominales ne sont signalées dans aucune observation de mucoviscidose. Mais dans une observation d'une maladie qui donne des images voisines, la maladie fibrokystique du foie, nous avons trouvé mention de crampes épigastriques (MOZZICONACCI AUVERT et leurs collaborateurs), et CAROLI et SOUPAULT signalent des crises douloureuses abdominales avec fièvre sans ictère dans un cas de dilatation kystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques.

Enfin, nous avons été frappé par le fait que les lésions n'atteignent que le lobe droit. Ce caractère non plus n'est pas à notre connaissance signalé dans la littérature. Peut-on citer ici une autre observation de CAROLI et SOUPAULT, d'une maladie congénitale, la dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques avec fibrose périportale ?

Ces affections sont certainement très différentes dans leur étiologie, mais peut-être existe-t-il un lien dans leur processus, dont la connaissance permettrait d'éclairer leur pathogénie.

En particulier, la maladie fibrokystique du foie, individualisée par AUVERT GRUMBACH et BOURILLON, mérite de retenir l'attention. En effet, ses symptômes sont très voisins de ceux

de la cirrhose de la mucoviscidose. Cliniquement, elle se manifeste par une cirrhose avec hypertension portale et fonctions hépatiques normales; anatomiquement, par un gros foie dur, où des ilôts parenchymateux d'architecture normale, sans atteinte hépato-cellulaire, sont séparés par des travées de fibrose très épaisses, entourant une véritable prolifération pseudo-tumorale des canaux biliaires.

La parenté entre ces signes et ceux de la cirrhose de la mucoviscidose est frappante. MOZZICONACCI fait d'ailleurs le rapprochement entre les deux maladies. La maladie fibrokystique du foie ressemble à une cirrhose de la mucoviscidose, complètement isolée, sans manifestations pancréatiques, pulmonaires ou sudorales (et sans concrétions, il est vrai). Est-on en droit de supposer que ces maladies sont des aspects distincts d'une même dysgénésie? Nous nous garderons de nous aventurer trop loin dans ces considérations pathogéniques incertaines.

Les quelques remarques que nous venons de faire ont certes un intérêt, en ce sens qu'ales mettent l'accent sur des symptômes insolites dans une mucoviscidose, mais un autre point mérite de retenir tout particulièrement l'attention.

En effet, chez cet enfant, ce qui frappait d'emblée, c'était la cirrhose, et non la mucoviscidose.

Bien sûr, les troubles digestifs - avec selles nombreuses, mal moulées, fétides - associés à des épisodes pulmonaires traînants et récidivants chez un hypotrophique, devaient attirer l'attention. De plus, après coup, la notion d'une soeur, morte d'un épisode traînant étiqueté "coqueluche" évoque la mucoviscidose à forme pseudo-coquelucheuse, dont LEVESQUE COFFIN et leur collaborateurs rapportent des exemples.

Cependant, ces signes, pour évocateurs qu'ils soient, ne dominaient pas du tout le tableau clinique. L'enfant venait consulter pour un gros foie.

Et c'est, croyons nous, le principal intérêt de cette observation, que de mettre l'accent sur l'existence possible de véritables "formes hépatiques de mucoviscidose".

En conséquence, le problème qui se pose n'est pas toujours de rechercher une cirrhose dans une mucoviscidose, mais il peut être quelquefois,comme ici, devant une cirrhose, de savoir penser à la mucoviscidose.

Nous sommes donc amené à rechercher quelles sont, en dehors de signes évidents de mucoviscidose ,les caractéristiques de cette cirrhose qui peuvent permettre un diagnostic étiologique :

- tout d'abord, il s'agit d'un gros foie dur; il est quelquefois irrégulier à la palpation, clouté, alors que dans les autres cirrhoses, il est généralement lisse.
- ce gros foie est le plus souvent isolé; il n'y a pratiquement jamais d'ictère.
- l'hypertension portale est rare, et se manifeste par une splénomégalie et quelquefois des hémorragies gastro-intestinales,mais presque jamais par une ascite. La splénomégalie, lorsqu'elle existe, est toujours secondaire à la cirrhose et reste modérée.
- les tests hépatiques sont normaux; c'est là peut-être le caractère le plus frappant.
- enfin, une ponction-biopsie blanche ne doit pas infirmer le diagnostic.Au contraire, elle peut être évocatrice de lésions hépatiques focales, nous venons de l'expliquer.

Ainsi, la constatation d'un gros foie isolé, sans ictère, sans ascite, avec ou sans splénomégalie, sans aucun signe biologique, et même si une ponction-biopsie hépatique montre un foie

normal, doit faire évoquer le diagnostic de mucoviscidose et constitue l'indication :

- d'une biopsie hépatique chirurgicale
- d'un test de la sueur

qui seuls sont capables d'amener la certitude.

C O N C L U S I O N S

Le présent travail étudie les lésions hépatiques, et plus particulièrement la cirrhose, qui peut survenir au cours d'une mucoviscidose, ou même révéler la maladie, comme dans le cas rapporté.

Si la stéatose hépatique est de constatation fréquente au cours de la mucoviscidose, la cirrhose est une lésion relativement rare, surtout lorsqu'elle se complique d'hypertension portale.

L'étude de l'anatomopathologie, à côté des lésions banales comme une stéatose, une fibrose périportale ou autres, permet de découvrir des lésions spécifiques caractérisées par une prolifération des voies biliaires intrahépatiques.

Il est possible de distinguer plusieurs stades histologiques dans l'évolution de cette cirrhose spécifique :

I - un stade de "cirrhose biliaire focale", où les lésions sont disséminées et ne touchent pas l'architecture lobulaire.

2 - un stade de "cirrhose biliaire multilobulaire", où les lésions sont diffuses et l'architecture lobulaire détruite.

La pauvreté du tableau clinique contraste avec l'atteinte profonde de l'histologie hépatique.

En effet, cette cirrhose est le plus souvent cliniquement muette ou s'accompagne d'une hépatomégalie modérée. Exceptionnellement, et à un stade très avancé, on peut constater un tableau d'hypertension portale avec splénomégalie et hémorragies gastro-intestinales, très rarement ascite.

L'ictère est rarissime.

Si la cirrhose de la mucoviscidose donne peu de signes cliniques, ses signes biologiques sont encore plus discrets et inconstants.

Après un stade de cirrhose biliaire focale longtemps bien

supporté, l'évolution peut se faire vers une cirrhose biliaire multilobulaire parfois compliquée d'hypertension portale.

Le pronostic, sauf dans l'éventualité rarissime d'hémorragies gastro-intestinales, dépend plus des lésions pulmonaires qui sont constantes, que des lésions hépatiques.

On a invoqué, à l'origine de cette cirrhose, l'influence d'une stéatose, l'action toxique de certains antibiotiques, et l'influence d'une suppuration bronchique prolongée. Si ces facteurs semblent avoir une action déterminante dans le passage de la cirrhose biliaire focale à la cirrhose biliaire multilobulaire, la cause initiale semble actuellement être l'obstruction canaliculaire par des secrétions épaissies dont l'origine est encore mal éclaircie.

Le traitement ne peut donc qu'être palliatif: régime hyperprotidique, extrait pancréatique et correction de l'infection pulmonaire. Enfin la découverte d'un syndrome d'hypertension portale nécessite parfois une opération de dérivation.

Pour terminer, nous voudrions encore une fois insister sur le fait que le problème n'est pas toujours de savoir reconnaître une cirrhose dans une mucoviscidose, mais quelquefois, comme cela fut le cas de l'observation rapportée, de savoir évoquer le diagnostic de mucoviscidose devant une cirrhose hépatique.

VU le Doyen
BINET

VU le Président
JULIEN MARIE

VU le Recteur
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ALISON F - Mucoviscidose - PEDIATRIE (DEBRE et LELONG) Ed. Flammarion p.509

ANDERSEN D- Cystic Fibrosis of the Pancreas -J.of CHRON. Dis. janv.1958 - 7-n°I p.58

AUVERT GRUMBACH et BOURILLON - Maladie fibro-kystique du foie avec hypertension portale chez l'enfant -Deux observations. SEM. HOP. de PARIS - ARCH.D'ANAPTH 20 mai 1954 -30 n°2 p.A 75

AUVERT

Les cirrhoses de l'enfant avec hypertension portale. REV. INTERN. D'HEPATHOLOGIE 1955 - V-n°8 p.1243

BERTOYE P. et A.- Sur un cas de fibrose du pancréas à forme digestive- ARCH.FRANC. PED. 1948 - V-n°3 p.257.

BODIAN - Fibrocystic Disease of the Pancreas - analyse par M. LELONG in : ARCH.FRANC. PED. 1953- X-n°9 p.1012

CACHERA - Les maladies du foie - Les maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas (Ed.Flammarion).

CAROLI et SOUPAULT -KOSSAKOWSKI,PLOCKER et PARADOWSKA - La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques -Essai de classification -SEM. HOP. de PARIS fév.1958 - 34-n°14 p.488.

CAROLI et COUINAUD - SOUPAULT, PORCHER et ETEVE - Une affection nouvelle, sans doute congénitale, des voies biliaires - La dilatation kystique unilobaire des canaux hépatiques. SEM. HOP de PARIS fév.1958- 34 n°14 p.496.

CHAPTAL, JEAN, LOUBATIERES Mme CAMPO et SIMONNET -Fibrose non kystique du pancréas et sclérose pulmonaire et hépatique. Evolution rapidement mortelle chez un nourrisson -

MONTPELLIER MEDICAL sept. oct. I955 - 98 - n°2 p.I55.

CLAIREAUX - Fibrocystic Disease of the Pancreas in the newborn ARCH.DIS in CHILDHOOD - 1956- 3I-n°I55 p.22

CRAIG HADDAD et SHWACHMAN -The Pathological Changes in the Liver in Cystic Fibrosis of the Pancreas. -AMA- J. of DIS. of CHILDREN 1957 - 93 - n°4 p.357.

CRAIG GELLIS et HSIA - Cirrhosis of the Liver in Infants and Children -AMA -J. of DIS. of CHILDREN I955 -90-p.299.

DIAMOND - Mucoviscidosis -ARCHIVOS de PEDATRIA mars-avril 1958 VIII -n°47 p.473.

ELIACHAR - La maladie fibrokystique du pancréas - SEM. HOP. de PARIS av- I954.

GARSCHE R - Ueber die Pancréopathi in frühen Kinderalter - MED. KLIN. août 1950 -45 - n°34 p.I044

GATZIMOS et JOWITT -Jaundice in mucoviscidosis (fibrocystic disease of the pancreas) -AMER.J. of DIS. of.CHILDREN fév.I955 - 89- n°2 p.I82.

VAN GEFFEL -Le diagnostic de la fibrose kystique du pancréas. ACTA PAED-BELG. I955 - 9- n°I p.29.

GERAINT J - Fibrocystic Disease of Pancreas.Bilateral Bronchiectasis Cirrhosis of the Liver. PROC. of the ROYAL SOC. of MED. fév.I950 - 43- n°2 p.87

GIBSON et RODGERS -Portal hypertension in Fibrocystic Disease of the Pancreas -ARCH. of DIS. in CHILDHOOD août I957 - 32 - n°I64 p.355.

GRUMBACH -Maladie fibrokystique du foie. JOURNEES PEDIATRIQUES I956 p.I27

HABIB -Etude histologique de la maladie fibrokystique du pancréas - JOURNEES PEDIATRIQUES I954 p.9

JONES,SAKAI et ROGERSON - Intraveinous cholangiography in children with fibrocystic disease of the pancreas. The J. of PED. août 1958 -53- n°2 p.I72.

LAMY,AUSSANNAIRE et NEZELOF -Maladie fibrokystique du pancréas ENC. MED. CHIR. seconde enfance - 26425 A IO

LAMY - Sur la mucoviscidose (fibrose kystique du pancréas) - JOURNEES PEDIATRIQUES I957 p.283.

LEGER BOCQUIEN KERNEIS GUYET ET HAUTEFEUILLE - Dysgénésies congénitales complexes des voies biliaires intrahépatiques au cours des cirrhoses juvéniles avec hypertension portale. PRESSE MED. juin 1958-66 - n°50 p.II47

LELONG M. JOSEPH R. LE TAN VINH et BOUVATTIER -Fibrose kystique du pancréas et hépatostéatose massive -ARCH.FRANC.PED. I950-VII-n°3 p.234.

LELONG M -PETIT P-LE TAN VINH et BORNICHE - Fibrose kystique du pancréas, ileus méconial et atrésie du grêle -ARCH.FRANC. PED. I950 - VII -n°3 p.225.

LEVESQUE COFFIN BENOIT BRIZARD SEBOUK GIRARD et CRUVELHIER -Fibrose du pancréas.Forme aiguë et familiale pseudo-coquelucheuse. ARCH.FRANC. PED.-I954 XI-n°6 p.636.

LINDLAR F. et BERNARD K.- Ueber hochgradige Anreicherung von Depotfett in der Leber bei Pankreasfibrose -HELV.PHYS.PHARM. ACTA I956-I4-n°2 p.22I.

LOUBRY - Maladie fibro kystique du pancréas. JOURNEES PEDIATRIQUES I954 p.5

MARIE J- Formes oedémateuses hypoprotéinémiques de la mucoviscidose JOURNEES PEDIATRIQUES I957 p.23.

MARIE J-SALET J- SEE G-HEBERT S et CORBIN J.L.- Forme oedémateuse et hypoprotéinémique de la mucoviscidose (fibrose pancréatique) avec contrôle anatomique. ARCH.FRANC.PED.I957 -I4-n°7 p.748.

MARIE J et HENNEQUET A -L'anomalie sudorale de la mucoviscidose ou maladie fibro-kystique du pancréas -SEM.HOP.de PARIS 22 sept.I957.

MARIE J HENNEQUET A et DEBRIS- Le test de la sueur par injection intradermique d'un parasympathicomimétique de synthèse (méthode d'ALVIN,MAUER et CLARK WEST)-SEM. HOP. de PARIS 24 mars 1958.

MONNET et SAINT PIERRE - Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant . PEDIATRIE- I959 XIV n°3 p.227.

MONTGOMERY et ASZKANAZY -Postnecrotic cirrhosis in fibrocystic disease of pancreas -AMER.J.of CLIN. PATH. juin 1956 - 26 - n°6 p.630.

MOZZICONACCI AUVERT ATTAL GIRARD HABIB et PHAM HUN TRUNG - Maladie "fibro-kystique" du foie avec hypertension portale ARCH.FRANC. PED. I958 XV n°9 p.I269

NEIMANN et LACOMBES -La fibrose kystique du pancréas -La Méd. Infant.janv.I959-66 n°I p.II

NEZELOF - La maladie fibrokystique du pancréas. ENC.MED.CHIR. première enfance -4060 J IO

NORRIS -Intrahepatic Portal hypertension Due to Mucoviscidosis PROC. of the ROYAL SOC. of MED. Juillet I957-50-n°7 p. 507.

NOUVEAU- Les cirrhoses du foie chez l'enfant et leur étude étiopathogénique -THESE PARIS I959

NOVARINA-Fibrose kystique du pancréas -THESE LYON I948-I949.

PASSINI F.-Pankreaserkrankung als Ursache des Nichtgedeihens von Kindern -DEUTSCHE MED. W.SCHR I9I9-45 -p.85I.

POLONOWSKI et SANTENOISE-Sur une nouvelle hormone pancréatique régulatrice des centres respiratoires -PRESSE MED. I952-60-n°I8.

PUGSLEY et SPENCE- A case of cystic fibrosis of the pancreas associated with chronic pulmonary disease and cirrhosis of the liver - ANN. of INT. MED. juin 1949 - 30 -n°6 p. I262.

RICHARD- Etude sur la fibrose pancréatique -LE NOURRISSON -nov. déc. I949 n°I6 p.249

SACREZ KERN et SCHMIDLIN -Stéatose massive du foie chez un enfant atteint de fibrose kystique du pancréas. ARCH.FRANC.PED. I952 -IX-n°I p.I04

di SANT'AGNESE P.A. WETS J.R. LEVIN S.M. - Pulponary function in cystic fibrosis of the pancréas -PEDIATRICS fév.I954

di SANT'AGNESE P.A. -Cirrhosis of the Liver with Portal Hyperten - sion in Cystic Fibrosis of the pancreas - BULL of the N.Y. ACAD. of MED. mai 1955 - 3I-n°5 p.406

di SANT'AGNESE P.A. - Fibrocystic disease of the pancreas with normal or partial pancreatic function - PEDIATRICS juin 1955- I5-n°6 p.683.

di SANT'AGNESE P.A. et BLANC W- A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas -Recognition Through Sings of portal Hypertension. PEDIATRICS sept.I956-I8-n°3 p.387.

di SANT'AGNESE P.A.-Cystic Fibrosis of the pancreas -The AMER.J. of MED. sept. I956 -XXI-n°3 p.406.

SCOTT- Liver damage in association with the coeliac syndrôme and fibrocystic disease of the pancreas- THE MED. J. of AUSTRALIA janv. I953-I-n°2 p.32

STEINBACH CRANE et BRUYN-The Roentgen Demonstration of Cirrhosis of the Liver with Fatty Metamorphosis. RADIOLOGY juin I954- 62 - n°6 p.858

VELASCO - Fibrose kystique du pancréas (dysexocrinie congénitale) REVISTA ESPANOLA de PEDIATRA nov.déc.I958 -I4-84-p.839

WEBSTER et MILLIAMS - Hepatic cirrhosis associated with Fibrocystic Disease of the Pancreas- Clinical and pathological reports of five patients -ARCH. of DIS. in CHILDHOOD oct.I953 -28-n°I4I p.343.

ZUELZER et NEWTON -The pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas PEDIATRICS Juillet 1949 -4-n°I p.53.

Fibrocystic Disease of the pancreas. BRIT.MED.J.sept. I956 p.648